

PCT/EP04/7882

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 30 AUG 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 32 160.8

Anmeldetag:

15. Juli 2003

Anmelder/Inhaber:

Röhm GmbH & Co KG,
64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung:

Multipartikuläre Arzneiform, enthaltend
mucoadhaesiv formulierte Peptid- oder
Protein-Wirkstoffe, sowie ein Verfahren zur
Herstellung der Arzneiform

IPC:

A 61 K 9/16

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang

Multipartikuläre Arzneiform, enthaltend mucoadhaesiv formulierte Peptid- oder Protein-Wirkstoffe, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Arzneiform

Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform, enthaltend mucoadhaesiv formulierte Peptid- und/oder Protein-Wirkstoffe, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Arzneiform.

Stand der Technik

DE 100 24 451 A1 beschreibt pharmazeutische, zur parenteralen Anwendung geeignete Darreichungsformen, die zur Aggregation neigende Peptide in gelöster oder dispergierter Form enthält. Die Peptide können dabei in verschiedenen Salzformen vorliegen. Die Darreichungsformen enthalten zusätzlich freie Säuren und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe.

WO 02/03955 beschreibt bioadhaesive, microsphaerisch formulierte Arzneiformen zur sublingualen Wirkstoffapplikation. Die Microsphaeren haben einen mittleren Durchmesser von weniger als 50 μm und enthalten den Wirkstoff, der z. B. ein Peptid sein kann, in nicht kristalliner Form in einer Micromatrix, eingebettet in ein bioadhaesives Polymer. Das bioadhaesive Polymer kann unter anderem eine Cellulose, ein Chitosan oder ein Acrylcopolymer sein.

WO 02/64148 beschreibt Formulierungen enthaltend ein Mucopolysaccharid und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Dabei wird ein Mucopolysaccharid, z. B. Heparin, zusammen mit einem Adsorptionsverstärker, z. B. einem Chitosan,

formuliert und anschließend mit einem darmsaftlöslichen Überzug ausgestattet, so daß der Wirkstoff in den mittleren oder unteren Abschnitten des Dünndarms freigesetzt werden kann. Als darmsaftlösliche Überzüge kommen z. B. anionische Acrylcopolymere vom Typ EUDRAGIT® L, S, L100-55 in Betracht. Die Formulierungen können Kapseln, Tabletten und Granulate umfassen.

WO 02/43767 beschreibt orale pharmazeutische Zusammensetzungen für physiologisch aktive Peptid-Wirkstoffe, enthaltend den Wirkstoff, der an einen Zellmembran Überträger gekoppelt ist, ein den pH-Wert absenkendes Mittel und/oder einen Protease Inhibitor sowie ein säurestabiles Transport Vehikel, welches die pharmazeutische Zusammensetzung auf dem Weg durch den Magen des Patienten schützt und einen Kontakt mit den im Magen gegenwärtigen Proteasen verhindert. Bei dem Transport Vehikel kann es sich um Kapseln handeln, die mit säureresistenten Überzügen aus EUDRAGIT® L30 D-55 überzogen sind.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als eine der Aufgaben der Erfindung gesehen, eine Arzneiform bereitzustellen, die sich zur gezielten und effektiven Freisetzung von Protein- oder Peptidwirkstoffen eignet. Die Arzneiform soll eine hohe Dosiersicherheit bieten und sich gut im Darmlumen verteilen. Der enthaltene Protein- oder Peptidwirkstoff soll dabei weitgehend gegenüber physikalischer, chemischer oder proteolytischer Inaktivierung geschützt sein und am definierten Wirkort so freizusetzen sein, daß ein hoher Anteil des Wirkstoffs von Körper aufgenommen werden kann. Der Freisetzungsort soll je nach therapeutischem Ziel variabel einstellbar sein.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine

Orale multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Bereich von 50 bis 2500 μm , die aufgebaut sind aus

- a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, wobei die Matrix optional weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann,
- b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren oder Copolymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein kann,

dadurch gekennzeichnet, daß

die multipartikuläre Arzneiform so formuliert ist, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden, der äußere Überzug durch die Wahl des anionischen Polymeren oder Copolymeren bzw. seiner Formulierung mit Hilfsstoffen und seiner Schichtdicke so eingestellt ist, daß sich dieser in pH-Bereichen von 4,0 bis 8,0 im Darm innerhalb 15 bis 60 min auflöst, so daß die wirkstoffhaltige, mucoadhaesive Matrix-Schicht frei wird, an die Darmmucosa binden und dort den Wirkstoff freisetzen kann, wobei das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung so gewählt ist, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug auflösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung von mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000 mPa's und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750 % in 15 min aufweist

und der Wirkstoffanteil der Matrixschicht maximal 40 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung beträgt.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine orale multipartikuläre Arzneiform, insbesondere in Form einer Tablette, Minitablette, in Kapseln verfüllter Pellets, Sachets oder Trockensäfte, enthaltend Pellets mit einer mittleren Größe im Bereich von 50 bis 2500, bevorzugt von 100 bis 1000 μm , die aufgebaut sind aus

- a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist einschließlich deren Derivate oder Konjugate und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, wobei die Matrix optional bzw. in der Regel weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann,
- b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren oder Copolymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein kann,

Die multipartikuläre Arzneiform ist so formuliert, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden.

Der äußere Überzug ist durch die Wahl des anionischen Polymeren bzw. Copolymeren bzw. seiner Formulierung mit Hilfsstoffen und seiner Schichtdicke so eingestellt, daß sich dieser in pH-Bereichen von 4,0 bis 8,0, bevorzugt von 5,5 bis 7,8, besonders bevorzugt 5,8 bis 7,5 im Darm innerhalb 15 bis 60, bevorzugt von 20 bis 40 min auflöst, so daß die wirkstoffhaltige,

mucoadhaesive Matrix-Schicht frei wird, an die Darmmucosa binden und dort den Wirkstoff freisetzen kann.

Das Polymere bzw. Copolymere mit mucoadhaesiver Wirkung ist so gewählt, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$, bevorzugt $\pm 0,3$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug auflösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung von mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000, bevorzugt 150 bis 600 mPa's und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750, bevorzugt 10 bis 250, besonders bevorzugt 10 bis 160 % in 15 min aufweist und der Wirkstoffanteil der Matrixschicht maximal 40, insbesondere 0,001 bis 15 oder 0,05 bis 5 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung beträgt.

Die innere Matrix Schicht

Die innere Matrix-Schicht fungiert als Wirkstoffträger. Weiterhin hat die innere Matrix-Schicht die Funktion, den Wirkstoff mittels des enthaltenen mucoadhaesiven Polymeren an die Darmmucosa zu binden, so daß dieser von dort aus in den Organismus gelangen kann. Die innere Matrix Schicht hat weiterhin die Funktion den Wirkstoff vor physikalischer, chemischer oder enzymatischer Inaktivierung zu schützen.

Wirkstoffe/Wirkstoffformulierungen

Die Matrix-Schicht enthält einen Wirkstoff der ein Protein oder Peptid einschließlich deren Derivate oder Konjugate mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 300 bis 1.000.000 (Dalton) sein kann. Unter Derivaten sind chemische oder biochemische Modifikationen der Primär- oder Sekundärstruktur zu verstehen. Beispiele sind aus Naturquellen stammende

oder komplett synthetische Proteine oder Peptide, die nicht natürliche Aminosäurereste aufweisen. Konjugate sind kovalente Verknüpfungen von Proteinen oder Peptiden mit nicht peptidischen Verbindungen, z. B. mit Polyethylenglykol gekoppelte Proteine oder Peptide.

Wirkstoffe

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Wirkstoffe sind insbesondere dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die Peptid- und Protein-Wirkstoffe können als freie Säuren oder Basen eingesetzt werden. Als Gegenionen können beispielsweise physiologisch

Basen oder Säuren, verträgliche Erdalkali- oder Alkalimetalle oder Amine sowie beispielsweise Acetat, Adipat, Ascorbat, Alginat, Benzoat, Benzoolsulfonat, Bromid, Carbonat, Carboxymethylcellulose (freie Säure), Citrat, Chlorid, Dibutylphosphat, Dihydrogencitrat, Dioctylphosphat, Dihexadecylphosphat, Fumarat, Gluconat, Glucuronat, Glutamat, Hydrogencarbonat, Hydrogentartrat, Hydrochlorid, Hydrogencitrat, Jodid, Lactat, alpha-Liponat, Malat, Maleat, Malonat, Pamoat, Palmitat, Phosphat, Salicylat, Stearat, Succinat, sulphat, Tartrat, Tannate, Oleat, Octylphosphat eingesetzt werden.

Der Wirkstoffanteil der Matrixschicht beträgt maximal 40, insbesondere 0,001 bis 15 oder 0,05 bis 5 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung.

In Abhängigkeit der physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs, wie z. B. Partitionskoeffizient Wasser in Öl oder isoelektrischer Punkt etc., kann die Matrix-Schicht zusätzlich eine C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₀- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer und/oder einen Efflux-Pumpen-Inhibitor, z. B. Ketokonazol oder Polyethylen-660-12-Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15), enthalten.

Der Wirkstoff kann ein Protein bzw. ein Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von kleiner 3.000 Da sein. Beispiele für solche Peptide sind insbesondere Abarelix, Angiotensin II, Anidulafungin, Antide, Argipressin, Azalin und Azalin B, Bombesin-Antagonist, Bradykinin, Buserelin, Cetrorelix, Ciclosporin A, Desmopressin, Detirelix, Enkephaline (Leu-, Met-) Ganirelix, Gonadorelin, Goserelin, Growthhormone-Secretagogue, Micafungin, Nafarelin,

Leuprolide, Leuprorelin, Octreotid, Omtide, Oxytocin, Ramorelix, Sekretin, Somatotropin, Terlipressin, Tetracosactid, Teverelix, Triptorelin, Thyroliberin, Thyrotropin, Vasopressin.

In diesem Fall ist es bevorzugt daß die Matrix-Schicht zusätzlich eine C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Efflux-Pumpen-Inhibitor enthält. Der Zusatz hat den Vorteil, daß dadurch die Löslichkeit, Stabilität und Aufnahme des Wirkstoffs verbessert werden kann.

Geeignet sind beispielsweise Ester von Fettsäuren wie Glycerintrimyristat, Glycerinmonostearat, Glycerintristearat, Glycerintripalmitat, Glycerylbehensäureester und Fettsäureamide, aliphatische langkettige Carbonsäuren wie Palmitinsäure, Stearinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Laurylalkohol, , Cetylalkohol, sowie Wachse wie Kanaubawachs, Bienenwachs sowie Phospholipide wie Eilecithin, Sojalecithin, und Vitamine wie Vitamin E.

Der Wirkstoff kann ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 Da sein. Beispiele für solche Proteine oder Peptide sind insbesondere Calcitonin, Corticotropin, Endorphine, Epithelial growth factor, Glucagon, Insulin, Novolin, Parathyroid hormon, Relaxin, Pro-Somatostatin, Salmon Secretin.

Wenn der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 ist, enthält die Matrix-Schicht

bevorzugt eine C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor.

Protein- oder Peptid-Wirkstoffe mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 sind oftmals besonders empfindlich gegenüber enzymatischem Abbau durch Proteasen, so daß neben der Stabilisierung des Wirkstoffs an sich der Zusatz von Proteaseinhibitoren von besonderem Vorteil ist.

Pharmazeutisch geeignete Proteaseinhibitoren sind beispielsweise Antipain, Aprotinin, Bacitracin, Benzamidin, Bestatin, Captopril, Chymostatin, Chicken ovinhibitor, EDTA-Na₂, Chitosan-EDTA-conjugates, Na-glycocholate, Leupeptin, Pepstatin, Soybean trypsin inhibitors, Thiorphan, Tos-Lys-Chloromethylketon, Potato carboxypeptidase inhibitor.

Der Wirkstoff kann ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 sein. Beispiele für solche Proteine oder Peptide sind insbesondere Interferone (alpha, beta, gamma), Interleukine (IL1, IL2), Somatotropin, Erythropoietin, Tumornekrosefaktor (TNF alpha, beta), Relaxin, Endorphin, Dornase alpha, Folikel stimulierendes Hormon (FSH), Human chorion gonadotropin (HCG), Human Growth Hormone Release factor (hGRF), Luteinisierendes Hormon (LH) oder Epidermal Growth Factor.

Wenn der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 Da ist, enthält die Matrix-Schicht

bevorzugt zusätzlich eine C₈- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C₈- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer.

Der Zusatz eines Penetrationsförderers ist vorteilhaft, da die Aufnahme des Wirkstoffs mit vergleichsweise hohem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 dadurch begünstigt wird.

Geeignete Penetrationsförderer sind insbesondere Weichmacher wie beispielsweise Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Diethylsebacat, Dibutylsebacat, Polymere wie Carbomer, Chitosan, Chitosan-Cystein, Natrium-Carboxymethylcellulose, N-Trimethyliertes Chitosan, Polycarbophil-Cysteine, langkettige Fettsäuren, ihre Ester (beispielsweise Mono und Diglyceride) und ihre Salze wie Laurinsäure, Laurinsulfonsäure, Palmitinsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Ölsäure, Acylcarnitine, Chelatbildner wie EDTA, Salicylate, Cyclodextrine, Polyacrylsäuren, Gallensäuren wie Cholsäure, Cholyltaurin, Cholylsarcosin, Chenodeoxycholsäure und ihre Salze wie Na-Cholat, Na-Glykocholat, Na-Taurocholat, Na-Taurodihydrofusidat, Na-Glykodihydrofusidat, Tenside und Emulgatoren wie insbesondere Polyethylen-660-12-Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15) (Solutol HS15), Polysorbat 80 (Tween 80), Polyoxyethyliertes Kastoröl (Cremophor EL), Polyoxyethylene-polyoxypropylene glycol (Pluronic® F68), das Toxin Zonula Occludens Toxin (ZOT) sowie Vitamine wie Vitamin E (Tocopherol) oder Vitamin B12.

Wenn der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 ist, enthält die Matrix-Schicht

zusätzlich bevorzugt einen Effluxpumpen-Inhibitor wie insbesondere Ketokonazol oder Polyethylen-660-12-Hydroxy-Stearat (Solutol HS15).

Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung

Die Matrix-Schicht enthält weiterhin Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung, Geeignete Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung sind insbesondere Chitosan, (Meth)acrylatcopolymere, bestehend aus 20 – 45 Gew.-% Methylmethacrylat und 55 bis 80 Gew.-% Methacrylsäure, Cellulosen, insbesondere Methylcellulosen, wie Na-Carboxymethylcellulose (z. B. Blanose® oder Methocel®).

Das Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ist so gewählt, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$, bevorzugt $\pm 0,3$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug auflösen beginnt, eine Wasseraufnahme von 10 bis 750, bevorzugt 10 bis 250, besonders bevorzugt 10 bis 160 % in 15 min aufweist.

Messung der mucoadhäsiven Eigenschaften

Eine geeignete Messmethode zur Charakterisierung mucoadhäsiver Eigenschaften ist in *Hassan und Gallo (1990)* enthalten (s. *Hassan E.E. und Gallo J.M. „A Simple Rheological Method for the in Vitro Assessment of Mucin-Polymer Bioadhesive Bond Strength“ Pharma Res. 7 (5), 491 (1990)*). Die Methode beruht auf der Annahme, daß die Viskosität (η , dynamische Viskosität bzw. Viskositätskoeffizient) einer Mischung von Polymeren mit Mucin verschieden ist, von der Summe der Viskositäten der Einzelkomponenten. Es gilt der Zusammenhang

$\eta_{\text{Mischung Polymer mit Mucin}} = \eta_{\text{Mucin}} + \eta_{\text{Polymer}} + \eta_b$, wobei η_b für die Differenz steht. Je höher η_b , desto höher sind die mucoadhaesiven Eigenschaften. Die einzelnen Komponenten werden zunächst mit einem Rotationsviscosimeter auf ihre Viskosität hin vermessen. Eingesetzt werden eine 0,5 %-ige (w/w) wässrige Lösung des mucoadhaesiven Polymeren und eine 15 %-ige Lösung von Mucin aus Schweinemagen. Zur Bestimmung der mucoadhaesiven Eigenschaften η_b werden Mucin und Polymer allein und in ihrer Mischung in den angegebenen Konzentrationen gemessen.

Das Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ist so gewählt, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$, bevorzugt $\pm 0,3$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung gemessen als Viskosität η_b von 150 bis 1000, bevorzugt 150 bis 600, mPa's aufweist.

Hydratisierung und Wasseraufnahme

Die Hydratisierung von Polymeren beruht auf der Affinität des Polymers Wasser aufzunehmen. Polymere schwellen durch diese Wasseraufnahme an. Dies liegt an einem Ungleichgewicht zwischen dem chemischen Potential des Wassers im Polymer und dem Wasser im umgebenden Medium. Das Wasser wird aufgrund des osmotischen Druckes des Polymers solange aufgenommen bis sich ein Gleichgewicht zwischen innerer und äußerer Phase eingestellt hat. Das Polymer ist dann zu 100% hydratisiert. Für Polymere mit niedrigem mittleren Molekulargewicht liegt dann eine Lösung vor. Für Polymere mit höherem Molekulargewicht oder vernetzten Polymeren entsteht ein Gel. Die Wasseraufnahme bis zur Gleichgewichtseinstellung kann z. B. bis zum 10 fachen des eigenen Gewichtes betragen entsprechend 1000% des Polymergewichtes.

Messung der prozentualen Wasseraufnahme

Die Messung der prozentualen Wasseraufnahme ist dem Fachmann geläufig. Eine geeignete Methode ist z. B. im Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie/Rudolf Volgt, Basel: Verlag Chemie, 5. völlig überarbeitete Auflage, 1984, S. 151, 7.7.6 unter „Aufsaugvermögen“ beschrieben. Die Methode bedient sich der sogenannten Enslin-Apparatur, bei der eine Glasfilternutsche über einen Schlauch mit einer graduierte Pipette verbunden ist. Die Pipette ist genau horizontal so montiert, daß sie auf gleicher Höhe mit der Glasfritte liegt. Eine Wasseraufnahme von 100 % wird im vorliegenden Fall als eine Wasseraufnahme von 1 ml Wasser pro 1 g Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung in 15 min definiert.

Durch die vergleichsweise schnelle Wasseraufnahme bzw. Hydratisierung und den hohen Hydratisierungsgrad wird zu dem Zeitpunkt, ab dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, ein rascher Schutz des Wirkstoffs und eine unmittelbare Bindung an die Darmmucosa gewährleistet. Die Bindung des Wirkstoffs in der mucoadhaesiven Matrix soll nur gering sein, so daß dieser unmittelbar von der Darmmucosa in den Organismus übergehen kann.

Steuerung des Matrix-pH-Wertes

Die mucoadhaesive Wirkung ist bei vielen mucoadhaesiven Polymeren pH-abhängig. Der pH-Wert in der Matrix kann gezielt durch den Zusatz einer Säure, einer Base oder eines Puffersystems gesteuert werden. Die innere Matrix kann beispielsweise als Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ein Chitosan enthalten, das zusammen mit einem Acetat-Puffersystem eingesetzt wird. Der Acetat/Na-Acetat-Puffer, z. B. auf pH 5,0 bis 5,5 eingestellt, kann sich als Zusatzstoff in der Matrix befinden oder auf einem Kern auf dem die Matrix

aufgetragen wird aufgebracht. Auf diese Weise kann Chitosan auch in Kombination mit verfilmten Überzügen eingesetzt werden, die sich bei höheren pH-Werten, z. B. pH 6,0 bis 8,0, auflösen beginnen. Trotz des hohen Umgebungs-pH-Wertes, bleibt der niedrige pH-Wert in der Mikroumgebung der Matrix erhalten. Man kann so die mucoadhaesiven Eigenschaften des Polymers in einem pH-Bereich nutzen, in dem es ansonsten nicht oder nicht in diesem Maße mucoadhaesiv wirken würde. Dies hat den Vorteil, daß man einen gewissen Schutz gegenüber Proteasen erzielen kann, deren pH-Optimum in höheren pH-Bereichen liegt. Das gleiche Prinzip kann auch in umgekehrter Weise angewendet werden, indem man den pH-Wert der Matrix mittels des Zusatzes einer Base erhöht und mit einem verfilmten Überzug kombiniert, der sich bei niedrigeren pH-Werten auflöst.

Beispiele zur Auswahl geeigneter mucoadhaesiver Polymere

Die Auswahl geeigneter mucoadhaesiver Polymere basiert auf ihren mucoadhaesiven Eigenschaften und ihrer Wasseraufnahmefähigkeit. Die Polymere sollen im jeweiligen pH-Bereich eine mucoadhaesive Wirkung von mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000 mPa·s und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750 % in 15 min aufweisen. Die folgende Tabelle gibt eine beispielhafte Auflistung.

Chitosan ist z. B. geeignet für die Anwendung in einem Umgebungs-pH-Bereich von pH 5,5 (Duodenum) oder bei einem anderen Umgebungs-pH-Bereich (Ileum oder Colon), sofern der Matrix-pH-Bereich, z. B. mit Hilfe eines Puffersystems, auf den Bereich um pH 5,5 eingestellt wurde.

Das in der Tabelle aufgelistete (Meth)acrylatcopolymer ist besser für einen Ph-Bereich von pH 7,2 als für einen pH-Bereich um pH 5,5 geeignet.

Na-Alginat ist für den pH-Bereich um pH 5,5 geeignet, jedoch nicht für pH 7,2.

Na-Carboxymethylcellulose und vernetzte Polyacrylsäure sind über einen weiten pH-Bereich von 5,5 bis 7,2 geeignet.

Mucoadhesives Polymer	Mucoadhaesive Wirkung η_b [mPa's] bei pH 5,5	Mucoadhaesive Wirkung η_b [mPa's] bei pH 7,2	H ₂ O-Aufnahme [% in 15 min] bei pH 5,5	H ₂ O-Aufnahme [% in 15 min] bei pH 6,0	H ₂ O-Aufnahme [% in 15 min] bei pH 7,2
Chitosan	220	0	140	320	320
(Meth)acrylatcopolymer *	150	480	170	50	125
Na-Alginat	580	0	40	50	50
Na-Carboxymethyl-cellulose	300	250	55	50	50
Polyacrylsäure vernetzt	350	340	50	25	25

*= (Meth)acrylatcopolymer aus 30 Gew.-% Methylmethacrylat und 70 Gew.-% Methacrylsäure

Der äußere Überzug aus anionischen (Meth)acrylatcopolymeren

Der äußere Überzug aus anionischen Polymeren oder Copolymeren dient als magensaftresistenter Überzug zum Schutz der inneren Matrixschicht vor den Magensäften. Weiterhin fungiert der äußere Überzug zum Schutz des Wirkstoffs vor proteolytischen Enzymen bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich der Überzug einen Darmabschnitt (Duodenum, Jejunum, Ileum oder Colon) erreicht, an dem er sich aufzulösen beginnt. Der äußere Überzug dient dabei insbesondere dem sogenannten "gastrointestinalen Targeting", d. h. der gezielten Freisetzung der inneren Matrixschicht, an den durch ihren dort herrschenden pH-Wert bestimmten Darmabschnitten. Damit es nicht zu einer Behinderung der Abgabe der inneren Matrix-Schicht kommt, soll das (Meth)acrylatcopolymer des äußeren Überzugs möglichst keine oder nur geringe Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff oder dem mucoadhaesiven Polymeren der inneren Matrixschicht aufweisen.

Geeignete anionische Polymere bzw. Copolymere sind Celluloseglycolat (Duodcell®), Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetat, PhEur, Celluloseacetate-phtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimelliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP,

HP50, HP55), Hydroxypropylmethyleelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF), Polyvinylacetatphthalat (PVAP, Sureteric®), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (PVAc, Kollidon® VA64), Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat® VAC) und oder Shellack. Die genannten Polymere bzw. Copolymere lassen sich vielfach in durchaus befriedigender Weise so formulieren, daß eine pH-spezifische Auflösung erreicht werden kann.

Besonders bevorzugt besteht der äußere verfilmte Überzug im wesentlichen aus (Meth)acrylat-Copolymeren mit einem Gehalt an Monomeren mit anionischen Gruppen von 5 bis 60 Gew.-%, die optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein können. Gegenüber den eingangs genannten Polymeren bieten die genannten anionischen (Meth)acrylatcopolymere im Rahmen der Erfindung die Möglichkeit in vielen Fällen eine noch genauere und reproduzierbarere pH-spezifische Einstellung des Auflöse-pH-wertes einzustellen. Auch die Handhabung und Applikation wird in der Regel als weniger aufwendig angesehen.

Das (Meth)acrylat-Copolymere für den äußeren Überzug besteht bevorzugt zu 40 bis 95, bevorzugt zu 45 bis 90, insbesondere zu 30 bis Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 5 bis 60, bevorzugt 8 bis 40, insbesondere 20 bis 35 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe enthalten.

In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 6,0 bis 6,5 (Jejunum).

EUDRAGIT® L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 5,5 bis 6,0 (Duodenum)

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S). Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 6,5 bis 7,0 (Jejunum bzw. Ileum)

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure.

EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 7,0 bis 7,8 (Ileum bzw. Colon)

Weiterhin geeignet ist ein Copolymer, welches sich aus

20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure,
20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und
0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und/oder gegebenenfalls
0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbarer Monomeren

zusammensetzt, mit der Maßgabe, daß die Glas temperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist wegen seiner guten Reißdehungeigenschaften insbesondere zum Verpressen von Pellets zu Tabletten geeignet.

Weiterhin geeignet sind Copolymere aus

20 bis 33 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure,
5 bis 30 Gew.-% Methylacrylat und
20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und
größer 10 bis 30 Gew.-% Butylmethacrylat und
gegebenenfalls

0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbarer Monomeren,
wobei sich die Anteile der Monomeren zu 100 Gew.-% addieren,

zusammensetzt, mit der Maßgabe, daß die Glastemperatur des Copolymers (glass transition temperature) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3 (midpoint temperature T_{mg}), 55 bis 70 °C beträgt. Copolymere dieses Typs sind wegen seiner guten mechanischen Eigenschaften insbesondere zum Verpressen von Pellets zu Tabletten geeignet.

Das oben genannte Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von

20 bis 33, bevorzugt 25 bis 32, besonders bevorzugt 28 bis 31 Gew.-%
Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

5 bis 30, bevorzugt 10 bis 28, besonders bevorzugt 15 bis 25 Gew.-%
Methylacrylat,

20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35, besonders bevorzugt 18 bis 22 Gew.-%
Ethylacrylat, sowie

größer 10 bis 30, bevorzugt 15 bis 25, besonders bevorzugt 18 bis 22 Gew.-%
Butylmethacrylat

zusammen, wobei die Monomerzusammensetzung so gewählt wird, daß die Glastemperatur des Copolymers 55 bis 70 °C, bevorzugt 59 bis 66, besonders bevorzugt 60 bis 65 °C beträgt.

Zur Einstellung spezieller Freisetzungsprofile bzw. Freisetzungsorte können auch Mischungen der genannten Copolymere zum Einsatz kommen.

Unter Glas temperatur wird hier insbesondere die midpoint temperature T_{mg} nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, verstanden. Die Messung erfolgt ohne Weichmacherzusatz, bei Restmonomergehalten (REMO) von weniger als 100 ppm, bei einer Aufheizrate von 10 °C/min und unter Stickstoffatmosphäre.

Das Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich, zu 90, 95 oder 99 bis 100 Gew.-%, aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylmethacrylat in den oben angegebenen Mengenbereichen.

Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung der wesentlichen Eigenschaften führen muß, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Vinylpyrrolidon, Vinylmalonsäure, Styrol, Vinylalkohol, Vinylacetat und/oder deren Derivate enthalten sein.

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen,

Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Copolymerherstellung

Die genannten (Meth)acrylatcopolymere sind durch radikalische Polymerisation der Monomeren erhältlich (siehe z. B. EP 0 704 207 A2 und EP 0 704 208 A2). Die Copolymere sind in an sich bekannter Weise durch radikalische Emulsionspolymerisation in wässriger Phase in Gegenwart von vorzugsweise anionischen Emulgatoren herstellbar, beispielsweise nach dem in DE-C 2 135 073 beschriebenen Verfahren.

Organische Lösung

Die genannten (Meth)acrylatcopolymere können in Form einer organischen Lösung, z. B. in einer Konzentration von 10 bis 30 Gew.-%, bereitgestellt werden. Als Lösungsmittel können z. B. Aceton, Isopropanol oder Ethanol oder Mischung daraus verwendet werden, die gegebenenfalls Wasseranteile bis etwa 10 Gew.-% enthalten können. Bevorzugt sind jedoch wässrige Dispersionen.

Dispersionen

Die genannten (Meth)acrylatcopolymere können als Emulsionspolymerisate vorzugsweise in Form einer 10- bis 50-gew.-prozentigen, insbesondere 20 bis 40-prozentigen wässrigen Dispersion erzeugt und angewendet werden. Als Handelsform ist ein Feststoffgehalt von 30 Gew.-% bevorzugt. Für die Verarbeitung ist eine teilweise Neutralisation der Methacrylsäure-Einheiten

entbehrlich; sie ist jedoch, beispielsweise in einem Umfang bis zu 5 oder 10 Mol-% möglich, wenn eine Stabilisierung oder Verdickung der Überzugsmitteldispersion erwünscht sein sollte. Der Gewichtsmittelwert der Latex-Teilchengröße beträgt in der Regel 40 bis 100 nm, vorzugsweise 50 bis 70 nm, was eine verarbeitungstechnisch günstige Viskosität unter 1000 mPa · s gewährleistet.

Bei höheren Neutralisationsgrades z. B. 10 bis 50 Mol.-% oder vollständiger Neutralisation ist es möglich, das Copolymer in einen gelösten Zustand zu überführen.

Um eine Lösung des anionischen Copolymers herzustellen ist in der Regel eine teilweise oder vollständige Neutralisation der Säuregruppen nötig. Das anionische Copolymer kann z. B. nach und nach in einer Endkonzentration von 1 bis 40 Gew.-% in Wasser eingerührt werden und dabei teilweise oder vollständig neutralisiert werden durch Zugabe einer basischen Substanz wie z. B. NaOH, KOH, Ammoniumhydroxyd oder organische Basen wie z. B. Triethanolamin. Es ist auch möglich ein Pulver des Copolymeren einzusetzen, dem bereits bei seiner Herstellung zum Zweck der (Teil)neutralisation eine Base z. B. NaOH zugesetzt wurde, so daß das Pulver ein bereits (teil)neutralisiertes Polymer ist. Der pH-Wert der Lösung liegt in der Regel über 4, z. B. im Bereich von 4 bis ca. 7.

Die Dispersion kann z. B. auch in an sich bekannter Weise sprühgetrocknet oder gefriergetrocknet werden und im Form eines redispergierbaren Pulvers bereitgestellt werden (siehe z. B. EP-A 0 262 326). Alternative Verfahren sind die Gefriertrocknung oder Coagulation und Abquetschen des Wassers in einem Extruder mit anschließender Granulation (siehe z. B. EP-A 0 683 028).

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Copolymer-Dispersionen aus sprüh- oder gefriergetrockneten und redispersierten Pulvern eine erhöhte Scherstabilität aufweisen. Dies ist insbesondere beim Sprühauftrag von Vorteil. Dieser Vorteil tritt insbesondere verstärkt hervor wenn das in der Dispersion enthaltene Copolymer zu 2 bis 10 Mol-% in teilneutralisierter Form vorliegt (bezogen auf die im Copolymer enthaltenen Säuregruppen). Bevorzugt ist zu diesem Zweck die Teilneutralisation mittels Zugabe von NaOH. Bevorzugt ist ein anionischer Emulgator in Menge von 0,1 bis 2 Gew.-% enthalten. Besonders bevorzugt ist Natriumlaurylsulfat als Emulgator.

Schichtdicken

Die Schichtdicke des äußeren Überzuges liegt bevorzugt im Bereich von 20 bis 200, bevorzugt von 50 bis 120 μm .

Herstellung einer multipartikulären Arzneiform

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform, indem man

- a) eine innere Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist und ein Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe mittels Sprühauftrag auf einen Kern oder durch Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren ohne einen Kern herstellt und anschließend
- b) einen äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann, mittels Sprühauftrag aufbringt, so daß wirkstoffhaltige, umhüllte Pellets erhalten werden, und man
- c) die erhaltenen Pellets mittels pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe und in an sich bekannter Weise zu einer multipartikulären Arzneiform, insbesondere zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften verarbeitet, die so formuliert sind, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden.

Herstellung von Prä-Pellets und Pellets

Die Pelletierung kann auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) erfolgen oder es können kernfreie Pellets erzeugt werden.

Zunächst wird die innere Matrixschicht mit oder ohne Kern erzeugt. Man diese noch nicht überzogene, ausgerundete Schicht als Prä-Pellet bezeichnen.

Mittels eines Wirbelschichtverfahrens kann die Flüssigkeit auf Placebopellets oder sonstige geeignete Trägermaterialien aufgebracht werden, wobei das Lösungs- oder Suspensionsmittel verdunstet wird. Nach dem Herstellungsverfahren kann sich ein Trocknungsschritt anschließen.

Der Peptid- oder Proteinwirkstoff wird mit dem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung in einem organischen Lösemittel oder in Wasser eingetragen und vermischt. Um eine befriedigende Sprühbarkeit des Gemisches zu gewährleisten, ist es meist notwendig, ein Gemisch mit niedriger Viskosität zu formulieren. Zu diesem Zweck kann es günstig sein, das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung in vergleichsweise niedrigen Konzentrationen, z. B. von 1 bis höchstens 10, bevorzugt 2 bis 5 Gew.-% einzusetzen. Weiterhin kann der Zusatz eines Detergenz, z. B. Tween in Konzentrationen von 0,1 bis 20, bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% zur Herabsetzung der Oberflächenspannung vorteilhaft sein.

Neben dem Wirkstoff können sie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Entsprechende Auftragsverfahren sind z. B. aus Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Kap 7, S.165 – 196, bekannt.

Details sind dem Fachmann weiterhin aus Lehrbüchern bekannt. Siehe z. B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. : Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Die innere Matrix kann auch ohne Zuhilfenahme eines inerten Kerns (Nonpareilles) erzeugt werden. Die Inhaltsstoffe der inneren Matrix können dabei durch Verfahren wie Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren, insbesondere Ultraschall-Wirbel-Sprühverfahren, zu noch nicht überzogenen Pellets (Prä-Pellets) definierter Größe, z. B. 50 bis 1000 μm , ausgerundet werden. Dies hat den Vorteil, daß das gesamte Kernvolumen zur Wirkstoffbeladung zur Verfügung steht. Die Wirkstoffbeladung kann dadurch gegenüber der Ausführungsform mit inertem Kern nochmals erhöht werden.

Nach Herstellung der inneren Matrix-Kerne (bzw. der Prä-Pellets) werden diese wiederum bevorzugt im Sprühverfahren mit dem äußeren Überzug versehen, so daß man fertige Pellets erhält. Die Herstellung der Pellets erfolgt mittels Sprühauftrag aus organischer Lösung, oder bevorzugt aus wäßrigen Dispersionen. Für die Ausführung ist dabei entscheidend, daß gleichmäßige, porenfreie Überzüge entstehen.

Topcoat

Die Pellets können zusätzlich mit pigmentierten Überzügen versehen werden, die jedoch nicht den Auflöse-pH-Wert beeinflussen dürfen. Geeignet sind z. B. Überzüge aus pigmentierter Hydroxypropylmethylcellulose oder anderen wasserlöslichen bzw. in Wasser schnell zerfallenden Polymeren.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Den erfindungsgemäßen Formulierungen können bei der Herstellung übliche Hilfs- bzw. Zuschlagstoffe hinzugefügt werden. Grundsätzlich müssen natürlich alle eingesetzten Substanzen toxikologisch unbedenklich und insbesondere in Arzneimitteln ohne Risiko für Patienten zu verwenden sein.

Einsatzmengen und Verwendung der üblichen Zuschlagstoffe in Arzneimittelüberzügen oder Beschichtungen sind dem Fachmann geläufig. Übliche Zuschlagstoffe können z. B. Weichmacher, Trennmittel, Pigmente, Stabilisatoren, Antioxidantien, Porenbildner, Penetrationsförderer, Glanzmittel, Aromastoffe, Detergenzien, Schmierstoffe oder Geschmacksmittel sein. Sie dienen als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten oder sie erreichen in der Arzneiform zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften. Sie werden den Polymerzubereitungen vor der Verarbeitung zugesetzt und können die Permeabilität der Überzüge beeinflussen, was ggf. als zusätzlicher Steuerparameter genutzt werden kann.

- **Trennmittel:**

Trennmittel besitzen in der Regel lipophile Eigenschaften und werden in der Regel den Sprühsuspensionen zugesetzt. Sie verhindern eine Agglomeration der Kerne während der Befilmung. Bevorzugt werden Talkum, Mg- oder Ca - Stearat, gemahlene Kieselsäure, Kaolin oder nicht ionische Emulgatoren mit einem HLB - Wert zwischen 3 und 8 eingesetzt. Übliche Einsatzmengen für Trennmittel in den erfindungsgemäßen Überzugs- und Bindemitteln liegen zwischen 0,5 bis 100 Gew.-% bezogen auf das Copolymer.

- **Pigmente:**

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente sind insbesondere solche Pigmente, die wenn sie der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion direkt zugesetzt werden, z. B. durch Einrühren, in üblichen Anwendungsmengen von z. B. 20 bis 400 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht des (Meth)acrylat-Copolymeren zur Destabilisierung der Dispersion, Koagulation, zu Entmischungserscheinungen oder ähnlich unerwünschten Effekten führen. Weiterhin sind die zu verwendenden Pigmente natürlich nicht toxisch und für pharmazeutische Zwecke geeignet. Siehe dazu z. B. auch: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980.

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente können z. B. Aluminiumoxidpigmente sein. Unverträgliche Pigmente sind z. B., Gelborange , Cochenillerotlack, Farbpigmente auf Basis von Aluminiumoxid bzw Azofarbstoffen, Sulfonsäurefarbstoffe, Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E

102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolinglob (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), Erythrosin (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brilliantsäuregrün (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Die angegebenen E-Nummern der Pigmente beziehen sich auf eine EU-Nummerierung. Siehe dazu auch „Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978); Arzneimittelsubstanzverordnung AmFarbV vom 25.08.1980. Die FD&C-Nummern beziehen sich auf die Zulassung in Food, Drugs und Cosmetics durch U.S. Food and Drug Administration (FDA) beschrieben in: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

- Weichmacher

Weitere Zuschlagstoffe können auch Weichmacher sein. Übliche Mengen liegen zwischen 0 und 50, bevorzugt 2 bis 20, insbesondere 5 bis 10 Gew.-%.

Weichmacher können je nach Typ (lipophil oder hydrophil) und zugesetzter Menge die Funktionalität der Polymerschicht beeinflussen. Weichmacher erreichen durch physikalische Wechselwirkung mit dem Polymeren eine Absenkung der Glasübergangstemperatur und fördern in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge die Verfilmung. Geeignete Stoffe haben in der Regel ein

Molekulargewicht zwischen 100 und 20.000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen.

Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Succroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 200 bis 12.000.

Bevorzugte Weichmacher sind Triethylcitrat (TEC) und Acetyltriethylcitrat (ATEC). Weiterhin zu nennen sind in der Regel bei Raumtemperatur flüssige Ester wie Citrate, Phthalate, Sebacate oder Rizinusöl. Bevorzugt werden Zitronensäure- und Sebacinsäureester verwendet.

Die Zugabe der Weichmacher zur Formulierung kann in bekannter Weise, direkt, in wäßriger Lösung oder nach thermische Vorbehandlung der Mischung vorgenommen werden. Auch können Mischungen von Weichmachern eingesetzt werden

Herstellung multipartikulärer Arzneiformen

Die wirkstoffhaltigen, überzogenen Pellets können mittels pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe und in an sich bekannter Weise zu multipartikulären Arzneiformen, insbesondere zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften verarbeitet werden, die so formuliert sind, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden. Die Darstellung als multipartikuläre Arzneiform stellt eine hohe Dosiersicherheit bietet den Vorteil einer guten Verteilung der Pellets im Darmlumen. Die erfindungsgemäße multipartikuläre Arzneiform kann zudem auch verschiedene Pellettypen mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder unterschiedlichem Pellet-Aufbau enthalten.

Verpreßte Tabletten

Die Herstellung von multipartikulären Arzneiformen durch Verpressen eines pharmazeutisch üblichen Bindemittels mit wirkstoffhaltigen Partikeln ist z. B. *Beckert et al. (1996), „Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets,, International Journal of Pharmaceutics 143, S. 13 - 23, und in WO 96/01624 beschrieben.*

Filmüberzüge auf wirkstoffhaltige Pellets werden üblicherweise in Wirbelschichtgeräten aufgebracht. Rezepturbelispiele sind in dieser Anmeldung erwähnt. Filmbildner werden üblicherweise mit Weichmachern und Trennmitteln nach einem geeigneten Verfahren gemischt. Hierbei können die Filmbildner als Lösung oder Suspension vorliegen. Die Hilfsstoffe für die Filmbildung können ebenfalls gelöst oder suspendiert sein. Organische oder wässrige Löse- oder Dispergiermittel können verwendet werden. Zur Stabilisierung der Dispersion können zusätzlich Stabilisatoren verwendet werden (Beispiel: Tween 80 oder andere geeignete Emulgatoren bzw. Stabilisatoren).

Beispiele für Trennmittel sind Glycerolmonostearat oder andere geeignete Fettsäurederivate, Kieselsäurederivate oder Talkum. Beispiele für Weichmacher sind Propylenglykol, Phthalate, Polyethylenglykole, Sebacate oder Citrate, sowie andere in der Literatur erwähnte Substanzen.

Zwischen wirkstoffhaltiger und darmlöslicher Copolymer-Schicht kann eine trennende Schicht aufgebracht sein, die der Trennung von Wirkstoff und Überzugsmaterial zum Zwecke der Verhinderung von Interaktionen dient. Diese Schicht kann aus inerten Filmbildnern (z.B. HPMC, HPC oder (Meth)acrylsäure-Copolymeren) oder z.B. Talkum oder einer anderen geeigneten

pharmazeutischen Substanzen bestehen. Ebenso können Kombinationen aus Filmbildnern und Talkum oder ähnlichen Stoffen verwendet werden.

Es ist auch möglich, eine Trennschicht aus teilweise bzw. vollneutralisierten (Meth)acrylatcopolymer-Dispersionen aufzubringen.

Die Trennschicht kann auch aus dem gleichen oder einem anderen mucoadhaesiven Polymer wie in der unterliegenden Matrixschicht bestehen. Auf diese Weise kann eventuellen Interaktionen oder Unverträglichkeiten des Wirkstoffs oder des mucoadhaesiven Polymers mit der filmbildenden (Meth)acrylatcopolymer-Schicht begegnet werden.

Mischungen zur Herstellung von Tabletten aus überzogenen Partikeln werden durch Vermischen der Pellets mit geeigneten Bindemitteln für die Tablettierung, nötigenfalls der Zugabe von zerfallsfördernden Substanzen und nötigenfalls der Zugabe von Schmiermitteln zubereitet. Das Mischen kann in geeigneten Maschinen stattfinden. Ungeeignet sind Mischer, die zu Schäden an den überzogenen Partikeln führen, z. B. Pflugscharmischer. Zur Erzielung geeigneter kurzer Zerfallszeiten kann eine spezielle Reihenfolge bei der Zugabe der Hilfsstoffe zu den überzogenen Partikel erforderlich sein. Durch Vormischung mit der überzogenen Partikel mit dem Schmier- oder Formentrennmittel Magnesiumstearat kann dessen Oberfläche hydrophobisiert und somit Verkleben vermieden werden.

Zum Tablettieren geeignete Mischungen enthalten üblicherweise 3 bis 15 Gew.-% eines Zerfallshilfsmittels, z. B. Kollidon CL und z. B. 0,1 bis 1 Gew.-% eines Schmier- und Formentrennmittels wie Magnesiumstearat. Der Bindemittelanteil bestimmt sich nach dem geforderten Anteil an überzogenen Partikeln.

Typische Bindemittel sind z. B. Cellactose®, mikrokristalline Cellulose, Calciumphosphate, Ludipress®, Lactose oder andere geeignete Zucker, Calciumsulfate oder Stärkederivate. Bevorzugt werden Substanzen mit geringer Schüttdichte.

Typische Zerfallshilfsmittel (Sprengmittel) sind quervernetzte Stärke- oder Cellulosederivate, sowie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon. Ebenso sind Cellulosederivate geeignet. Durch Auswahl eines geeigneten Bindemittels kann die Verwendung von Zerfallshilfsmittel entfallen.

Typische Schmier- und Formentrennmittel sind Magnesiumstearate oder andere geeignete Salze von Fettsäuren oder in der Literatur zu diesem Zweck aufgeführte Substanzen (z.B. Laurinsäure, Calciumstearat, Talkum usw.). Bei Verwendung geeigneter Maschinen (z.B. Tablettenpresse mit externer Schmierung) oder geeigneter Formulierungen kann die Verwendung eines Schmier- und Formentrennmittels in der Mischung entfallen.

Der Mischung kann gegebenenfalls ein Hilfsmittel zur Fließverbesserung beigelegt sein (z. B. hochdisperse Kieselsäurederivate, Talkum usw.).

Das Tablettieren kann auf üblichen Tablettenpressen, Exzenter- oder Rundlauftablettenpressen erfolgen, bei Preßkräften im Bereich von 5 bis 40 kN, bevorzugt 10 - 20 kN. Die Tablettenpressen können mit Systemen zur externen Schmierung ausgestattet sein. Gegebenenfalls kommen spezielle Systeme zur Matrizenbefüllung zum Einsatz, die die Matrizenbefüllung mittels Rührflügeln vermeiden.

Weitere multipartikuläre Arzneiformen

Alternativ zu verpressten Tabletten bzw. Minitabletten, können die wirkstoffhaltigen, überzogenen Pellets auch zu beliebige anderen, oral verabreichbare multipartikuläre Arzneiformen verarbeitet werden. Die überzogenen Pellets können z. B. in Kapseln, z. B. Gelatinekapsel, verfüllt werden oder zu Sachets oder Trockensäften formuliert werden.

Vorteilhafte Wirkungen der Erfindung

Die erfindungsgemäße Arzneiform eignet sich zur gezielten und effektiven Freisetzung von Protein- oder Peptidwirkstoffen. Die Arzneiform weist eine hohe Dosiersicherheit und verteilt sich gut im Darmlumen. Der enthaltene Protein- oder Peptidwirkstoff wird dabei weitgehend gegenüber physikalischer oder proteolytischer Inaktivierung geschützt und kann am definierten Wirkort so freigesetzt werden, daß ein hoher Anteil des Wirkstoffs von Körper aufgenommen werden kann. Die Arzneiform kommt daher mit weniger Wirkstoff aus, da nur wenig Wirkstoff verloren geht. Die Gefahr von Nebenwirkungen wird durch die gezielte Abgabe insgesamt verringert. Der Wirkort kann je nach therapeutischem Ziel variabel eingestellt werden. Der Zeitpunkt der Wirkstoffaufnahme kann somit besser gesteuert werden. Da es sich um eine orale Arzneiform handelt hat diese eine insgesamt bessere Akzeptanz der Patienten („patient compliance“) im Vergleich zu anderen Applikationsformen. Eine Vielzahl von Peptid- oder Proteinwirkstoffe wird dadurch erstmals der peroralen Anwendung zugänglich und haben somit weniger Applikationsrisiken wie insbesondere bei parenteralen Applikationen. Auch die Kosten der Applikation können gering gehalten werden, da kein Fachpersonal für die Applikation notwendig ist.

Eine beschleunigte Freigabe bei gleichzeitiger Steigerung der Bioverfügbarkeit kann erreicht werden aus Matrixsystemen, in denen der Anteil des Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung in Gew.-% 3-fach, bevorzugt 1000-fach höher ist als der Wirkstoffanteil.

BEISPIELE

Herstellung von Pellets, enthaltend mucoadhaesiv formulierte Peptid- und Protein-Wirkstoffe

Beispiel 1

Erste Beschichtung (Präpellets):

20 g Na-Carboxymethylcellulose (Blanose 7LF, Hercules-Aualon) = 10% bezogen auf die Pellets (Wasseraufnahme Blanose 7LF: ca. 50 % in 15 min bei pH 7,2 in Phosphatpuffer, Mucoadhäsivität bei pH 7,2 in gemessen nach Hassan u. Gallo: η_b = ca. 250 mPa.s) werden zusammen mit 1,25 g Aerosil 200 (mikrokristalline Cellulose) = 6,25% bezogen auf Blanose in 378,8 g demineralisiertem Wasser unter Rühren mit einem Propellerrührer gelöst. 0,72 g Polysorbat 80 (33%lg) = 40% bezogen auf Glycerinmonostearat (GMS) werden unter Rühren in 10g Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0,6 g GMS = 3% bezogen auf Blanose und demineralisiertem Wasser ad 20 g wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax-Mischer 10 min homogenisiert und anschließend zur Blanoselösung unter Rühren gegeben. Anschließend werden 139,4 mg Desmopressin-acetat ($M_w = 1067$) = 0,062% in der Formulierung in 30 g demin. Wasser gelöst und zur Blanose-Lösung gegeben.

200 g non pareil pellets 850 – 1000 μ m werden im Mini-Wirbelschichtgerät (MiniGlatt, Fa. Glatt, Binzen) vorgelegt und mit der Desmopressin–Blanose-Lösung beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 1-1,26 g/min

Sprühdruck 0,8 bar

Zuluftdruck 1 bar

Zulufttemperatur 45°C

Produkttemperatur 41,5-43°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 40°C

Sprühzeit: ca. 2 bis 6 h

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 12-18 µm

Tabelle 1: Freigabe (nach USP XXV) von Desmopressin in Phosphatpuffer pH 7,2; 100 min⁻¹; Paddle; 1h; 100 rpm; 37°C; n=4; (erste Schicht). Das freigewordene Desmopressin wird mit dem Spektrometer bei 220 nm detektiert.

Zeit [min]	0	5	10	15	20	25	30	45	60
Muster 1 [%]	0,0	54,9	74,7	79,4	83,8	87,8	94,4	100,3	103,8
Muster 2 [%]	0,0	46,8	58,4	76,3	79,5	82,0	88,0	97,3	94,3
Muster 3 [%]	0,0	53,6	65,0	77,9	81,7	89,6	91,6	92,4	97,4
Muster 4 [%]	0,0	55,6	72,5	80,2	86,9	90,4	96,3	94,7	100,3
Mittelwert [%]	0,0	52,7	67,7	78,4	83,0	87,4	92,6	96,2	99,0
StdAbw. [%]	0,0	4,0	7,5	1,7	3,2	3,8	3,6	3,4	4,0

Beispiel 2

Zweite Beschichtung (Pellets):

66,7 g Eudragit® FS30D (30-%ige Dispersion, enthaltend ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure, Röhm GmbH & Co.KG, Darmstadt) werden mit 1 g Triethylcitrat (TEC) = 5% bezogen auf LTS (Lacktrockensubstanz) in einem 150 mL Becherglas gemischt. 2,2 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf GMS werden unter Rühren in 46 g demineralisiertes Wasser gelöst. Nach Zugabe von 1,8 g GMS = 9% bezogen auf LTS und demineralisiertem Wasser wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax 10 min homogenisiert und anschließend unter Rühren zur

Eudragit® FS30D Dispersion gegeben. Nach 30 min Rühren werden damit 100 g der Desmopressin – Blanose beschichteten Pellets aus Beispiel 2 im MiniGlatt vorgelegt und mit der Eudragit® FS30D Dispersion beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 0,6 - 0,9 g/min

Sprühdruck 0,7 bar

Zuluftdruck 0,7 bar

Zulufttemperatur 30°C

Produkttemperatur 29 -30°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 40°C

Trocknung über Nacht bei RT

Sprühzeit: ca. 1 bis 2,5 h

Schichtdicke (REM): 40-45 µm,

Tabelle 2: Desmopressin Freigabe von EUDRAGIT® FS 30D beschichteten Pellets, 2 h in 0.1 M HCl, 1 h in Phosphatpuffer pH 7.2; 100 rpm; Paddle; 37°C; n=4 (zweiter Überzug)

Zeit [min]	0	60	120	125	130	140	145	160	170	180
Muster 1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	62,7	75,1	91,3	93,4	94,1
Muster 2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	57,1	71,0	91,4	93,2	97,1
Muster 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	47,0	65,4	88,5	93,4	97,5
Muster 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	58,8	82,4	91,7	93,7	99,2
Mittelwert	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	56,4	73,5	90,7	93,4	97,0
StdAbw.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	7,2	1,5	0,2	2,1

Beispiel 3**Erste Beschichtung (Präpellets):**

20 g Blanose 7LF = 20% bezogen auf die Pellets (Wasseraufnahme: ca. 50 % in 15 min bei pH 6,0 in Phosphatpuffer, Mucoadhäsivität bei pH 6,0 in Phosphatpuffer gemessen nach Hassan u. Gallo: η_b = ca. 270 mPa.s) werden zusammen mit 1,1 g Aerosil 200 = 5,5% bezogen auf Blanose und 1,52 g Polysorbat 80 (33%lg) 2,5% bezogen auf Blanose in 727,4 g demineralisiertem Wasser unter Rühren mit einem Propellerrührer gelöst. Anschließend werden 139,4 mg Desmopressin acetat = 0,062% in der Formulierung in 50 g demineralisiertem Wasser gelöst und zur Blanose-Lösung unter Rühren gegeben.

200 g neutrale Kerne (Non Pareilles) 850 – 1000 μm werden im Mini-Wirbelschichtgerät (Mini-Glatt, Fa.Glatt, Binzen) vorgelegt und mit der Desmopressin – Blanose-Lösung beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 1,4 – 2,0 g/min

Sprühdruck 1 bar

Zuluftdruck 1,2 bar

Zulufttemperatur 45 - 47°C

Produkttemperatur 41 - 42°C

Sprühzeit: ca. 2 bis 6 h

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 44°C

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 10-12 μm ,

Beispiel 4**Zweite Beschichtung (Pellets):**

66,7 g (Meth)acrylatcopolymer-Dispersion (30-ige Dispersion, enthaltend ein Copolymer aus Methylacrylat/Butylmethacrylat/Ethylacrylat/Methacrylsäure im Verhältnis 20/20/30/30, Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt) werden in einem 250 mL Becherglas vorgelegt. 2,4 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf GMS werden unter Rühren in 81 g demineralisiertes Wasser gelöst. Nach Zugabe von 2,0 g GMS = 10% bezogen auf Lackrockensubstanz wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax 10 min homogenisiert und anschließend unter Rühren zur Präparat 4154 D Dispersion gegeben. Nach 30 min Rühren werden damit 100 g der Desmopressin – Blanose beschichteten Pellets aus Beispiel 3 im MiniGlatt vorgelegt und mit der Dispersion beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 0,6 – 0,9 g/min

Sprühdruck 0,5 bar

Zuluftdruck 0,7 bar

Zulufttemperatur 35 - 37°C

Produkttemperatur 32 - 33°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 40°C

Sprühzeit: ca. 1 bis 2 h

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 40 – 45 µm,

Tabelle 4: Desmopressin-Freigabe der mit dem oben genannten Copolymer beschichteten Pellets, 2 h in 0.1 M HCl, 1 h in Phosphatpuffer pH 6,0; 100 rpm; Paddle; 37°C; n=4 (zweiter Überzug)

Zeit [min]	0	60	120	125	130	140	145	160	170	180
Muster 1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	24,8	47,4	93,0	98,0	102,4
Muster 2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	22,4	40,7	87,2	92,5	98,2
Muster 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	20,8	42,5	88,4	95,6	101,5
Muster 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,1	41,9	88,9	98,8	97,9
Mittelwert	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	23,3	43,1	89,3	96,2	100,0
StdAbw.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	2,9	2,5	2,8	2,3

Beispiel 5

Erste Beschichtung (Präpellets):

15 g Chitosan low MW (Fluka) = 10% bezogen auf die Pellets

(Wasseraufnahme Chitosan: ca. 140 % in 15 min bei pH 5,5 in Acetatpuffer, Mucoadhäsivität bei pH 5,5 gemessen nach Hassan u. Gallo: $\eta_{sp}/c =$ ca. 220 mPa.s) werden zusammen mit 0,825 g Aerosil 200 = 5,5 % bezogen auf

Chitosan in 1122 g demineralisiertem Wasser und 1,36 g Polysorbat 80 (33%ig)

= 3% bezogen auf Chitosan unter Rühren mit einem Propellerrührer dispergiert.

Anschließend wird das Chitosan durch Zugabe von 60 g Essigsäure unter weiterem Rühren innerhalb von 1 h gelöst. 104,6 mg Desmopressin acetat = 0,063% in der Formulierung in 50 g demin. Wasser gelöst und zur Chitosanlösung gegeben.

150 g non pareil pellets 850 – 1000 μ m werden im MiniGlatt (Glatt, Binzen) vorgelegt und mit der Desmopressin – Chitosan lösung beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 0,8-2,5 g/min

Sprühdruck 1,5-1,8 bar

Zuluftdruck 1,1-1,2 bar

Zulufttemperatur 60-69°C

Produkttemperatur 59-62°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 50°C

Sprühzeit 3-8h

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 12 µm

Tabelle 5: Freigabe von Desmopressin in Phosphatpuffer pH 5,5; 100 min⁻¹; Paddle; 1h; 100 rpm; 37°C; n=4; (erste Schicht)

Zeit [min]	0	5	10	15	20	25	30	45	60
Muster 1	0,0	71,9	89,4	98,3	94,5	93,4	91,7	91,8	96,2
Muster 2	0,0	68,6	91,5	105,3	99,3	92,9	100,3	104,0	98,6
Muster 3	0,0	76,7	91,1	100,1	98,1	101,1	101,6	101,2	102,5
Muster 4	0,0	70,7	92,6	100,3	94,8	99,5	99,3	97,1	94,6
Mittelwert	0,0	72,0	91,1	101,0	96,7	96,7	98,2	98,5	98,0
SA	0,0	3,4	1,4	3,0	2,4	4,2	4,4	5,3	3,4

Beispiel 6

Zweite Beschichtung (Pellets):

66,7 g EUDRAGIT® L30D-55 (30%-ige Dispersion enthaltend ein (Meth)acrylatcopolymer aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat) werden mit 2 g Triethylcitrat (TEC) = 10% bezogen auf LTS (Lacktrockensubstanz) in einem 150 mL Becherglas gemischt. 0,73 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf GMS werden unter Rühren in 46 g demineralisiertes Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0,6 g GMS = 3% bezogen auf LTS und demineralisiertem Wasser wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax 10 min homogenisiert und anschließend unter Rühren zur EUDRAGIT® L30D-55

Dispersion gegeben. Nach 30 min Rühren werden damit 100 g der Desmopressin – Chitosan beschichteten Pellets aus Beispiel 5 im MiniGlatt vorgelegt und mit der EUDRAGIT® L30D-55 Dispersion beschichtet.

Beispiel 7: Spühfähigkeit

Tabelle 7: Übersicht über Sprühfähigkeit (ja/nein) der Polymerdispersionen / bzw. – Lösungen bei verschiedenen Konzentrationen.

Mucoadhaesives Polymer	Konzentration		
	1.25%	2%	5%
pH 5.5			
Blanose 7LF (Na-CMC)	n.a.	ja	ja
Chitosan (low Mw)	ja	nein	nein
Methocel A15 (Methylcellulose)	n.a.	ja	ja
pH 7.2			
(Meth)acrylatcopolymer*	n.a.	ja	ja
Methocel A15 (Methylcellulose)	n.a.	ja	ja
Blanose 7LF (Na-CMC) *	n.a.	ja	ja

*= (Meth)acrylatcopolymer aus 30 Gew.-% Methylmethacrylat und 70 Gew.-% Methacrylsäure

Beispiel 8: Formulierungsbeispiele für die gezielte Wirkstofffreigabe in verschiedenen Darmabschnitten (siehe Tabelle 8).

Partikelgröße nach dem Beschichten, fertige Formulierung bei Verwendung von Non pareil Pellets 850 – 1000 als Trägermaterial μm → 900 – 1050 μm

Tabelle 8: Rezepturen und Polymereigenschaften

pH Wert zugehöriger Darm- abschnitt	Rezeptur Prozentuale Zusammensetzung in der Formulierung	Eigenschaften Mucoadhäsives Polymer	Wirkstoff * im mucoadh. Polymer ** in der Form.	Weitere Hilfsstoffe	Anwendungs- gebiet, Therapie
5,5 -Duodenum	1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Chitosan Essigsäure zur Auflösung Aerosil 200 Polysorbat 80 2. Schicht: Eudragit® L30D-55 TEC GMS Polysorbat 80	Chitosan (Na-CMC) $\eta_{sp}/c = *** = \text{ca. } 220 \text{ mPa.s}$ Wasseraufn. = ca. 140% in 15 min	*Desmopressin, 0,70% **Desmopressin, 0,050%		Diabetes insipidus
6,0 -Jejunum	1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 Polysorbat 80 2. Schicht: Copolymer Beispiel 4 GMS Polysorbat 80	Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b* = ca. 270 mPa.s Wasseraufn. = ca. 50 % in 15 min	*Insulin, 4,75 % ** Insulin, 0,35%	**Polyethylen-660-12- Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15) bis 2% **Na-Glycocolate bis 1% **Aprotinin bis 1%	Diabetes mellitus (Basis Therapie)

6,0 -Jejunum	<p>1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 Polysorbat 80</p> <p>2. Schicht: Copolymer Beispiel 4 GMS Polysorbat 80</p>	<p>71,9% 7,2% 0,4% 0,18%</p> <p>16,3% 1,6% 0,65%</p>	<p>Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b* = ca. 270 mPa.s Wasseraufn. = ca. 50 % in 15 min</p>	<p>*Cetorelix, 24% **Cetorelix, 1,73% u. andere LHRH Antagonisten</p>	<p>Polyoxyethylene- polyoxypropylene glycol (Pluronic® F68) bis 2 %</p>	<p>Mamma-karzinom Prostata-karzinom</p>
7,2 -Ileum -Colon descendens	<p>1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 GMS Polysorbat 80</p> <p>2. Schicht: EUDRAGIT® FS30D TEC GMS Polysorbat 80</p>	<p>72,8% 7,3% 0,46% 0,22% 0,087%</p> <p>16,2% 0,81% 1,46% 0,58%</p>	<p>Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b = ca. 250 mPa.s Wasseraufn. = ca. 52% in 15 min</p>	<p>*Desmopressin, 0,95% **Desmopressin, 0,069%</p>		<p>Enuresis nocturna</p>
7,2 -Ileum -Colon descendens	<p>1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 GMS Polysorbat 80</p> <p>2. Schicht: EUDRAGIT® FS30D TEC GMS Polysorbat 80</p>	<p>63,5% 12,7% 0,79% 0,38% 0,152%</p> <p>16,2% 0,81% 1,46% 0,58%</p>	<p>Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b = ca. 250 mPa.s Wasseraufn. = ca. 52% in 15 min</p>	<p>*Ciclosporin A, 27,2% **Ciclosporin A, 3,45%</p>	<p>**Polyethylen-660-12- Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15) bis 2%</p>	<p>Immun- suppressivum</p>

***Messung der Mucoadhäsiven Eigenschaft nach Hassan und Gallo

PATENTANSPRÜCHE

1. Orale multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Bereich von 50 bis 2500 μm , die im wesentlichen aufgebaut sind aus

- a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, wobei die Matrix optional weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann,**
- b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren oder Copolymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein kann,**

dadurch gekennzeichnet, daß

die multipartikuläre Arzneiform so formuliert ist, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden, der äußere Überzug durch die Wahl des anionischen Polymeren oder Copolymeren bzw. seiner Formulierung mit Hilfsstoffen und seiner Schichtdicke so eingestellt ist, daß sich dieser in pH-Bereichen von 4,0 bis 8,0 im Darm innerhalb 15 bis 60 min auflöst, so daß die wirkstoffhaltige, mucoadhaesive Matrix-Schicht frei wird, an die Darmmucosa binden und dort den Wirkstoff freisetzen kann, wobei das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung so gewählt ist, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung von

mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000 mPa's und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750 % in 15 min aufweist und der Wirkstoffanteil der Matrixschicht maximal 40 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung beträgt.

2. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere verfilmte Überzug Celluloseglycolat (Duodcell®), Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetat, PhEur, Celluloseacetate-phtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimeliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP, HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF), Polyvinylacetatphtalat (PVAP, Sureteric®), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (PVAc, Kollidon® VA64), Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat® VAC) und/oder Shelllack ist.
3. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere verfilmte Überzug aus einem (Meth)acrylat-Copolymeren mit einem Gehalt an Monomeren mit anionischen Gruppen von 5 bis 60 Gew.-% besteht.
4. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke des äußeren Überzuges im Bereich von 20 bis 200 μm liegt.

5. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 , dadurch gekennzeichnet, daß die innere Matrix eine C₁₀- bis C₂₀-Fettsäure und/oder einen C₁₀- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer enthält.
6. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung ein Chitosan, ein (Meth)acrylatcopolymer, bestehend aus 20 – 40 Gew.-% Methylmethacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methacrylsäure und/oder eine Cellulose, insbesondere Na-Carboxymethylcellulose, eine vernetzte und/oder unvernetzte Polyacrylsäure, ein Lektin, ein Na-Alginat, und/oder ein Pektin ist.
7. Arzneiform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Matrix als Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ein Chitosan enthält, das zusammen mit einer Säure oder einem Puffersystem eingesetzt wird, die bzw. das sich in der Matrix oder in oder auf einem Kern, auf dem die Matrix aufgetragen wird, befindet.
8. Arzneiform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Matrix-Schicht Chitosan enthält und mittels einer Säure oder einem Puffersystem auf pH 5,0 bis 5,5 eingestellt wird und mit einem äußeren verfilmten Überzug kombiniert wird, der sich im Bereich von pH 6,0 bis 8,0 aufzulösen beginnt.

9. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von kleiner 3.000 ist.
10. Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Abarelix, Angiotensin II, Anidulafungin, Antide, Argipressin, Azalin und Azalin B, Bombesin-Antagonist, Bradykinin, Buserelin, Cetrorelix, Ciclosporin A, Desmopressin, Detirelix, Enkephaline (Leu-, Met-) Ganirelix, Gonadorelin, Goserelin, Growthhormone-Secretagogue, Micafungin, Nafarelin, Leuprolide, Leuprorelin, Octreotid, Ortide, Oxytocin, Ramorelix, Sekretin, Somatotropin, Terlipressin, Tetracosactid, Teverelix, Triptorelin, Thyroliberin, Thyrotropin oder Vasopressin ist.
11. Arzneiform nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix-Schicht zusätzlich Matrix eine C_{10} - bis C_{20} -Fettsäure und/oder einen C_{10} - bis C_{20} -Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin enthält.
12. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, daß der Wirkstoff einen Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 ist.
13. Arzneiform nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Calcitonin, Corticotropin, Endorphine, Epithelial growth factor, Glucagon, Insulin, Novolin, Parathyroid Hormon, Relaxin, Pro-Somatostatin oder Salmon Secretin ist.

14. Arzneiform nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix-Schicht einen C₁₀- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor enthält.
15. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff einen Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 ist.
16. Arzneiform nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Interferon (alpha, beta, gamma), Interleukine (IL1, IL2), Somatotropin, Erythropoietin, Tumornekrosefaktor (TNF alpha, beta), Relaxin, Endorphin, Dornase alpha, Folikel stimulierendes Hormon (FSH), Human Chorion Gonadotropin (HCG), Human Growth Hormone Release factor (hGRF), Luteinisierendes Hormon (LH) oder Epidermal Growth Factor ist.
17. Arzneiform nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix-Schicht eine C₁₀- bis C₂₀-Fettsäure und/oder einen C₁₀- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer enthält.
18. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der wirkstoffhaltigen Matrix-Schicht und der äußeren verfilmten Überzugsschicht eine Trennschicht aufgebracht ist.

19. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, indem man

- a) eine innere Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist und ein Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe mittels Sprühauftrag auf einen Kern oder durch Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren ohne einen Kern herstellt und anschließend**
- b) einen äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymer oder Copolymer, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann, mittels Sprühauftrag aufbringt, so daß wirkstoffhaltige, umhüllte Pellets erhalten werden, und man**
- c) die erhaltenen Pellets mittels pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe und in an sich bekannter Weise zu einer multipartikulären Arzneiform, insbesondere zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften verarbeitet, die so formuliert sind, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden.**

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft eine orale, multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Bereich von 50 bis 2500 μm , die im wesentlichen aufgebaut sind aus a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, und b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymer oder Copolymer, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann.